

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 45/06	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/28825 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. August 1997 (14.08.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00245 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1997 (10.02.97) (30) Prioritätsdaten: 196 04 773.0 9. Februar 1996 (09.02.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÜTZ, Günther [DE/DE]; Zeppelinstrasse 86, D-69121 Heidelberg (DE). BLENDY, Julie, A. [US/DE]; Kastanienweg 8, D-69221 Dossenheim (DE). KÄSTNER, Klaus [DE/DE]; Kastanienweg 8, D- 69221 Dossenheim (DE). WEINBAUER, Gerhard [DE/DE]; Idenbrockplatz 16, D-68159 Münster (DE). NIESCHLAG, Eberhard [DE/DE]; Gremmendorfer Weg 91, D-48167 Münster (DE). (74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: SPERMATOGENESIS CONTROL (54) Bezeichnung: REGULIERUNG DER SPERMATOGENESE (57) Abstract <p>The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising: (a) for positive control, one or more substances of cAMP responsive element modulator (CREM), a CREM phosphorylating compound and a CREM expression inducing compound, and/or (b) for negative control, one or more substances of a CREM-inhibiting compound, a CREM phosphorylating inhibiting compound and a CREM expression inhibiting compound. The invention also relates to a process for investigating spermatogenesis and a kit usable therefor.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (a) zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder (b) zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREM-hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM-hemmenden Verbindung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

Regulierung der Spermatogenese

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Regulierung der Spermatogenese und ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.

Mit Spermatogenese wird die Entwicklung von Spermien bezeichnet. Ein Eingreifen in die Spermatogenese ist wünschenswert, wenn sie gestört ist und nicht zu funktionsfähigen Spermien führt. Andererseits könnte ein Eingreifen in die Spermatogenese auch genutzt werden, um eine Fertilitätskontrolle beim Mann durchzuführen.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit die Aufgabe zugrunde, ein Mittel bereitzustellen, mit dem die Spermatogenese reguliert werden kann.

Erfindungsgemäß wird dies durch die Gegenstände in den Patentansprüchen erreicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit eine pharmazeutische Zusammensetzung, die sich zur Regulierung der Spermatogenese eignet. Eine solche Zusammensetzung umfaßt:

- (a) zur positiven Regulierung
ein oder mehr Stoffe von
CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM induzierenden Verbindung, und/oder
- (b) zur negativen Regulierung
ein oder mehr Stoffe von
einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von

CREM hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM hemmenden Verbindung.

Die vorliegende Erfindung beruht auf der Erkenntnis des Anmelders, daß CREM (cAMP responsive element modulator) ein entscheidender Regulator der Spermatogenese ist. Der Anmelder hat gefunden, daß CREM ein Transkriptionsfaktor ist, der die Expression von an der Spermatogenese beteiligten Proteinen kontrolliert. Diese Proteine werden in der vorliegenden Anmeldung als CREM-abhängige Proteine bezeichnet. Beispiele solcher sind Proacrosin, Protamin, Tp-1 (transition protein-1) MCS (mitochondrial capsule seleno protein) und RT7 (mill germ cell specific protein). Findet sich eine CREM-Defizienz, d.h. ist CREM nicht oder nur vermindert bzw. nicht in phosphorylierter Form exprimiert, wodurch vorstehende Proteine ebenfalls nicht oder nur vermindert exprimiert sind, liegt eine gestörte Spermatogenese vor, die zu funktionsunfähigen Spermien führt.

In einer pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung betrifft der Ausdruck "eine CREM-phosphorylierende Verbindung" jegliche zur Phosphorylierung von CREM geeignete Verbindungen, insbesondere Kinasen. Ferner betrifft der Ausdruck "eine die Expression von CREM induzierende Verbindung" jegliche Verbindungen, die direkt oder indirekt die Expression von CREM induzieren können. Desweiteren betrifft der Ausdruck "eine CREM-hemmende Verbindung" jegliche zur Hemmung von CREM geeignete Verbindungen, insbesondere gegen CREM-gerichtete Antikörper. Darüberhinaus betrifft der Ausdruck "eine die Phosphorylierung von CREM hemmende Verbindung" jegliche Verbindungen, die zur Hemmung der Phosphorylierung von CREM geeignet sind. Solche Verbindungen sind insbesondere Kinase-Inhibitoren, wie H7, H8, H89, HA 1004 und Walsh-Inhibitor. Weiterhin betrifft der Ausdruck "eine die Expression von CREM hemmende Verbindung" jegliche Verbindungen, die direkt oder indirekt die Expression von CREM hemmen können.

Der Fachmann weiß, wie er bestimmen kann, welche der für eine pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung genannten Stoffe und

welche Mengen davon sich für die Spermatogenese-Regulierung bei einem einzelnen Probanden am besten eignen. Für den Fachmann bietet sich z.B. folgendes an: Herstellung einer transgenen Maus, die in runden Spermatiden des Hodens eine induzierbare CREB (cyclic AMP responsive element binding protein)-Mutante exprimiert. Diese Mutante dimerisiert mit CREM, wobei die Mutante gegenüber CREM dominant-negativ ist, d.h. CREM wird durch Dimerisierung mit dominant-negativem CREB inhibiert. Die transgene Maus ermöglicht daher die Bestimmung von Stoffen und deren Mengen, die Einfluß auf CREM und somit auf die Spermatogenese haben.

Zur Herstellung der transgenen Maus bietet sich an, in befruchtete Eizellen einer Maus einen Vektor einzuführen, der einen die Genexpression in runden Spermatiden ermöglichenden Promotor, wie den Protamin-Promotor (vgl. Zambrowicz, B.P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, (1990), 5071-5075), enthält. Unter der Kontrolle dieses Promotors steht eine DNA, die für ein Fusionsprotein aus dem mutierten CREB und einer veränderten Liganden-Bindungsdomäne des menschlichen Progesteronrezeptors kodiert (vgl. Wang, Y, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91, (1994), 8180-8184). Das mutierte CREB weist an der Position 133 nicht Serin sondern Alanin auf und kann daher nicht phosphoryliert werden, was den Verlust seiner Transkriptionsaktivität bedeutet. In der veränderten Liganden-Bindungsdomäne des menschlichen Progesteronrezeptors fehlen die Aminosäuren 892-933, wodurch diese Liganden-Bindungsdomäne nicht mehr durch Progesteron sondern nur noch durch den Liganden RU 486 gebunden werden kann. Durch letzteren wird das mutierte CREB im Fusionsprotein aktiviert.

Erfindungsgemäß wird auch ein Verfahren bereitgestellt, das sich zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese eignet. Ein solches Verfahren umfaßt die Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7.

Für die Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen können

übliche Verfahren verwendet werden. Günstig ist es, mittels PCR-Verfahren zu bestimmen, ob die für CREM und/oder CREM-abhängige Proteine kodierenden DNA-Sequenzen Mutationen aufweisen. Ferner bietet sich an, Punktionen am Hoden durchzuführen, um bevorzugt Spermatiden und besonders bevorzugt reife Spermatiden von Hoden zu untersuchen und die Expression von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen zu bestimmen. Hierfür können CREM und/oder CREM-abhängige Proteine in einer Western-Blot-Analyse bestimmt werden, in der Antikörper gegen die einzelnen Proteine verwendet werden. Auch kann die mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen in einer Northern-Blot-Analyse bestimmt werden, in der DNAs der einzelnen Proteine als Proben verwendet werden.

Erfindungsgemäß wird auch ein Kit bereitgestellt, der zur Bestimmung von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen geeignet ist. Ein solcher Kit umfaßt:

ein oder mehr von (a) - (c)

- (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und oder CREM-abhängigen Proteinen kodierender DNA.
- (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7,
- (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, z.B. Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und RT7, sowie
- (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) - (c), und
- (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.

Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, die Spermatogenese zu regulieren,

d.h. eine gestörte Spermatogenese positiv zu regulieren, wodurch funktionsfähige Spermien gebildet werden, und eine normale Spermatogenese negativ zu regulieren, wodurch die Spermienbildung gehemmt wird. Die Regulierung der Spermatogenese ist reversibel, wodurch sich die negative Regulierung besonders zur Kontrolle der Fertilität eines männlichen Tieres, insbesondere des Mannes, eignet. Mit der vorliegenden Erfindung ist es ferner möglich, die Spermatogenese zu überwachen, was insbesondere wichtig ist, wenn regulierend eingegriffen worden ist.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, geeignet zur Regulierung der Spermatogenese, umfassend:
 - (a) zur positiven Regulierung
ein oder mehr Stoffe von
CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder
 - (b) zur negativen Regulierung
ein oder mehr Stoffe von
einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREM hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM hemmenden Verbindung.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-phosphorylierende Verbindung eine Kinase ist, und die die Phosphorylierung von CREM hemmende Verbindung ein Kinase-Inhibitor ist.
3. Verfahren zur Untersuchung bzw. Überwachung der Spermatogenese, wobei CREM und/oder CREM-abhängige Proteine bestimmt werden.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-abhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
5. Kit zur Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 3 oder 4, umfassend ein oder mehr von (a) - (c)

- (a) Primer für eine Amplifikation von für CREM- und/oder CREM-abhängigen Proteinen kodierende DNA,
 - (b) Antikörper gegen CREM und/oder CREM-abhängige Proteine,
 - (c) DNA-Proben für mRNA von CREM und/oder CREM-abhängigen Proteinen, sowie
 - (d) Standards und Nachweisreagentien für ein oder mehr von (a) - (c), und
 - (e) Träger sowie übliche Hilfsstoffe.
6. Kit nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die CREM-abhängigen Proteine Proacrosin, Protamin, Tp-1, MCS und/oder RT7 sind.
7. Verwendung von (b) der pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 zur Fertilitätskontrolle beim Mann.

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 45/06	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/28825 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 14. August 1997 (14.08.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/00245 (22) Internationales Anmeldedatum: 10. Februar 1997 (10.02.97) (30) Prioritätsdaten: 196 04 773.0 9. Februar 1996 (09.02.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DEUTSCHES KREBSFORSCHUNGSZENTRUM STIFTUNG DES ÖFFENTLICHEN RECHTS [DE/DE]; Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHÜTZ, Günther [DE/DE]; Zeppelinstrasse 86, D-69121 Heidelberg (DE). BLENDY, Julie, A. [US/DE]; Kastanienweg 8, D-69221 Dossenheim (DE). KÄSTNER, Klaus [DE/DE]; Kastanienweg 8, D- 69221 Dossenheim (DE). WEINBAUER, Gerhard [DE/DE]; Idenbrockplatz 16, D-68159 Münster (DE). NIESCHLAG, Eberhard [DE/DE]; Gremmendorfer Weg 91, D-48167 Münster (DE). (74) Anwalt: HUBER, Bernard; Huber & Schüssler, Truderinger Strasse 246, D-81825 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche</i> <i>zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls</i> <i>Änderungen eintreffen.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 2. Oktober 1997 (02.10.97)

(54) Title: SPERMATOGENESIS CONTROL**(54) Bezeichnung:** REGULIERUNG DER SPERMATOGENESE**(57) Abstract**

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising: (a) for positive control, one or more substances of cAMP responsive element modulator (CREM), a CREM phosphorylating compound and a CREM expression inducing compound, and/or (b) for negative control, one or more substances of a CREM-inhibiting compound, a CREM phosphorylating inhibiting compound and a CREM expression inhibiting compound. The invention also relates to a process for investigating spermatogenesis and a kit usable therefor.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend (a) zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, einer CREM-phosphorylierenden Verbindung und einer die Expression von CREM-induzierenden Verbindung, und/oder (b) zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmenden Verbindung, einer die Phosphorylierung von CREM-hemmenden Verbindung und einer die Expression von CREM-hemmenden Verbindung. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Untersuchung der Spermatogenese sowie einen hierfür verwendbaren Kit.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Armenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LX	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIOLOGY OF REPRODUCTION, 50 (4). 1994. 869-881., XP000677640 WEST A P ET AL: "Differential regulation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) response element-binding protein and cAMP response element modulator messenger ribonucleic acid transcripts by follicle-stimulating hormone and androgen in the adult rat testis" see page 879, column 1, paragraph 2 - page 880, column 2, paragraph 3 --- -/--	1-7

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 July 1997

Date of mailing of the international search report

14.08.97

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. No.

PCT/DE 97/00245

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, 7 (11). 1993. 1502-1514., XP002036608 DELMAS V ET AL: "Induction of CREM activator proteins in spermatids: Down-stream targets and implications for haploid germ cell differentiation" see page 1510, column 2, paragraph 2 - page 1511, column 2, paragraph 3 -----</p>	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DE 97/00245

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See annex.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

The claims are formulated too generally to allow an appropriate search. The chemical compounds are characterized not by their chemical composition but by their biological activity. The terms "for positive regulation of one or more substances of CREM...." and "for negative regulation of one or more substances of a CREM-inhibiting compound...." encompass a large number of compounds. Such expressions are not conducive to an unambiguous characterization of chemical substances. The claimed therapeutic effect is not supported by pharmacological examples. The absence of pharmacological data makes evaluation of the technical subject matter of the claims and of the prior art subjective and questionable. It may well be that the closest prior art was not cited in the search report.

PCT/DE 97/00245

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K45/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>BIOLOGY OF REPRODUCTION, 50 (4). 1994. 869-881., XP000677640 WEST A P ET AL: "Differential regulation of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) response element-binding protein and cAMP response element modulator messenger ribonucleic acid transcripts by follicle-stimulating hormone and androgen in the adult rat testis" siehe Seite 879, Spalte 1, Absatz 2 - Seite 880, Spalte 2, Absatz 3 --- -/-</p>	1-7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Juli 1997

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14.08.97

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Leherte, C

C (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>MOLECULAR ENDOCRINOLOGY, 7 (11). 1993. 1502-1514., XP002036608 DELMAS V ET AL: "Induction of CREM activator proteins in spermatids: Down-stream targets and implications for haploid germ cell differentiation" siehe Seite 1510, Spalte 2, Absatz 2 - Seite 1511, Spalte 2, Absatz 3 -----</p>	1-7

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Siehe Beilage
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die Ansprüche sind zu allgemein formuliert um eine angemessene Suche zu ermöglichen. Die chemischen Verbindungen sind nicht durch ihre chemische Zusammensetzung gekennzeichnet sondern durch ihre biologischen Aktivität. Die Ausdrücke "zur positiven Regulierung ein oder mehr Stoffe von CREM, ..." und "zur negativen Regulierung ein oder mehr Stoffe von einer CREM-hemmende Verbindung, ..." beinhalten eine grosse Zahl von Verbindungen. Durch derartige Ausdrücke werden chemische Substanzen nicht eindeutig charakterisiert. Die beanspruchte therapeutische Wirkung ist nicht gestützt durch pharmakologische Beispiele. Durch die Abwesenheit pharmakologischer Daten wird die Beurteilung des technischen Gegenstandes der Ansprüche und des Standes der Technik fragwürdig und subjektiv. Es kann deshalb durchaus sein, dass der nächstliegende Stand der Technik nicht im Recherchenbericht zitiert wurde.